

THESIS

MUNICH

1967

MONOGRAPHIE DES MORBUS RENDU-OSLER
TELEANGIEKTASIA HAEMORRHAGICA HEREDITARIA
MIT DARSTELLUNG UND KRITISCHER BETRACHTUNG EINIGER FÄLLE

Horst-Walter / Faupel

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

Aus der I. Med. Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. H. Schwiegk

Monographie des Morbus Rendu-Osler
Teleangiektasia haemorrhagica hereditaria
mit Darstellung und kritischer Betrachtung einiger Fälle

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt
von
Horst-Walter Faupel
aus
Warburg/Westf.

München

1967

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Professor Dr. R. Marx

Mitberichterstatter : Professor Dr. H. Schwiegk

Dekan : Professor Dr. M. Kiese

Tag der mündlichen Prüfung 21.2.1967

Inhaltsverzeichnis

=====

Einleitung	Seite
I. Teil	
Definition	1
Historisches	2
Teleangiektasien	3
Blutungen	7
Heredität	10
Manifestationsalter und Zeitpunkt der Diagnosestellung	12
Laborbefunde	14
Komplikationen und besondere Lokalisationen	14
1) Akute Blutungen	14
2) Anämie	15
3) Gastro-intestinale Formen	15
A-v. Aneurysmen der Lunge	17
Lokalisationen im Uro-Genitaltrakt	18
Leberbeteiligung	19
Histologie	21
Pathogenese	27
Therapie	29
Prognose und soziale Folgen	30

II. Teil	Seite
Erläuterungen zu Teil II	31
Fall 1:	33
Fall 2:	37
Fall 3:	40
Fall 4:	43
Fall 5:	47
Fall 6:	51
Diskussion	55
Zusammenfassung	56
Literaturverzeichnis	57
Als Anlage 1 Fragebogen	

Einleitung

=====

erhöhtes Auftreten von Morbus Rendu-Osler, 28 Fälle in den letzten 10 Jahren, gaben Anlaß, sich näher mit der Krankheit als solcher und mit den einzelnen Patienten bzw. den Unterlagen über diese zu beschäftigen.

Dabei zeigte sich, daß eine zusammenfassende Darstellung nicht existierte. Eine solche zu erarbeiten und an Hand der gewonnenen Erfahrungen das Krankengut zu sichten und typische Fälle darzustellen, war das Ziel dieser Arbeit.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Teil I

=====

Teleangiektasia haemorrhagica hereditaria

(Morbus Rendu - Osler)

Mit dem Namen Teleangiektasia hereditaria haemorrhagica wird die Trias bezeichnet, die bei Beachtung zur Diagnosestellung dieser Krankheit führt.

1. Teleangiektatische Veränderungen
an Haut oder Schleimhaut.
2. Familiäre Belastung mit dominantem
Erbgang.
3. Epistaxis oder andere Blutungen.

Die Bezeichnung Morbus Rendu-Osler ist gerechtfertigt, weil von diesen beiden Autoren das Krankheitsbild zum ersten Mal einheitlich gesehen und beschrieben worden ist.

Historisches

=====

1864 wurde vielleicht der erste Fall von Sutton beschrieben: eigentümliches wiederholtes Nasenbluten, innere Blutungen und Teleangiektasien. 1865 gibt Babington eine Krankengeschichte wieder, mit Nasenbluten heftigster Art über fünf Generationen, das in zwei Fällen zum Tode führte und beide Geschlechter befallen hatte. Aber es fehlt der Hinweis auf Teleangiektasien.

396 gelingt es Rendu in der sehr genauen klinischen Beschreibung zweier Fälle, die Krankheit von der Hämophilie abzugrenzen:

keine Blutungen unter die Haut (fleckförmig)

keine gingivalen Blutungen

keine Blutungen nach Zahnextraktionen

keine Verlängerung der Blutungszeit.

Rendu bezeichnete diese Krankheit als "essentielle Epistaxis."

1901 veröffentlicht W. Osler seine Arbeit:

"A family Form of recurring Epistaxis associated with multiple Teleangiectases of the Skin and mucous Membrane", in der er ein einheitliches Krankheitsbild wiedergibt und äußerst detaillierte Angaben macht. Zum Beispiel die "Spots" bestehen aus dilatierten Capillaren und Venolen, großen Venen, die im Zentrum

knäuelartig gewunden sind. Die Farbe der Teleangiektasien wechselt, je nach oberflächlicher Lage in der Haut mehr rötlich-purpur oder bei tiefer Lage mehr bläulich-violett. Auch die Beschreibung einer Leberbeteiligung findet sich schon in dieser Arbeit.

In den folgenden Jahren erfolgen zahlreiche Publikationen vor allem im anglo-amerikanischen Schrifttum, Beschreibungen von Fällen, die aber kaum etwas Neues bringen (Weber 1907, Hanes 1909, Audry 1911). In deutscher Sprache erscheint 1916 als erste Arbeit die des Dänen Gjessing, in der sich auch erste Angaben über die Histologie der teleangiektatischen Veränderungen finden und in der schon 18 Familien der Weltliteratur zusammengetragen worden sind.

Teleangiektasien

Wie der Begriff sagt, handelt es sich um Erweiterungen der Gefäßendstrombahn, wobei aber weder etwas über die genaue Lokalisation Venolen/Praecapillaren oder Capillaren, noch über die Ätiologie der Entstehung, passive Erweiterung oder proliferativer Prozeß, ausgesagt werden soll. Die Polymorphie drückt sich dementsprechend im klinischen Bild aus. Die Größe wird bei Osler mit 1-4 mm ϕ angegeben, was sicher dem Durchschnitt entspricht, aber kleinere besonders bei Jugendlichen und größere nach stattgehabter Blutung aus einem solchen Gebilde werden gefunden.

In der Regel sind die Teleangiektasien leicht erhalten, aber fehlende Protuberanz und angedeutete Stielung werden gesehen.

Die Farbe wechselt entsprechend der Schicht, in der die Gefäße verlaufen und ist abhängig von der Stärke des darüberliegenden Epithels. Die Durchblutung (Haut - Schleimhaut) wie der O_2 -Gehalt des Blutes (Anämie, Polyzythämie) lassen ebenso die ganze Farbskala von rötlich-purpur-bläulich cyanotisch verstehen.

Der Pünktchen- oder Knötchen-Form ist ein reiserartiges Zusammenlaufen von Gefäßen gegenüberzustellen, das schon schwieriger von den "Spider Naevi" bei Leberaffektionen abzugrenzen ist. (Näheres unter Histologie und Komplikationen).

Im Vorkommen müssen getrennt werden die Lokalisationen an

a) Haut

b) Schleimhaut

a) Stirn, Wange, Lider, Nase, Kinn, Lippen (besonders Übergang zum Lippenrot), Ohren
Rumpf, Extremitäten (obere mehr als untere), Finger, subungual.

b) Nase, Nasenseptum, Gaumen, Zunge, Wangen, Lippen, Auge,
Oesophagus, Magen, Dünndarm, Dickdarm, Rektum
Portio, Harnblase, Uterus, Niere.

Das zahlenmäßige Auftreten der Teleangiektasien grob klinisch gesehen mag man aus der Tabelle 1 entnehmen (nach Bird).

Häufigkeitsverteilung der Ausprägungsgrade der Teleangiektasien:

Tabelle 1

Grad der Ausprägung	Bird n = 32	Tünte n = 31	Eigene Untersuchungen n = 13
0	0	1	0
+	3	10	4
++	13	14	2
+++	8	5	3
++++	8	1	3

0 = keine

+ = ein bis zwei T.a.

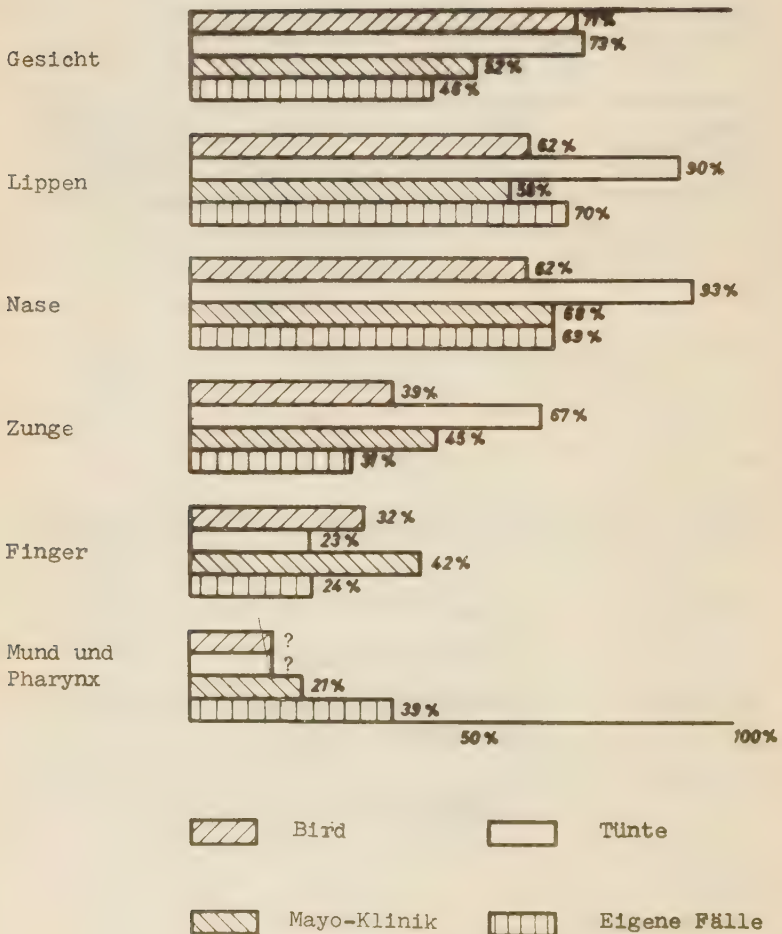
++++ = sehr zahlreiche T.a., die direkt beieinander liegen

++ und
+++ = Übergangsformen

Die Lokalisation der Teleangiektasien an bestimmten Stellen des Gesichtes und der Finger geht aus Tabelle 2 hervor.

Prozentuale Häufigkeit der Teleangiektasien:

Tabelle 2



Blutungen

=====

Die Blutungen sind der "eigentlich krankmachende Faktor" des Morbus Rendu-Osler und der Grund für die zunehmende Beschäftigung der Medizin mit dieser Krankheit. Es blutet immer aus den Spitzen der Teleangiektasien und die Blutung scheint venöser Art zu sein (bis auf einen Fall Gjessing's und einen Terracol's, die eine spritzende, arterielle Blutung beschreiben)

Die Blutung beginnt als Sickerblutung (Osler) und wird im Verlauf von Minuten immer stärker bis zu dem Bild eines "tropfenden Wasserhahnes". Das Nasenbluten steht an erster Stelle der prozentualen Häufigkeit der Blutungen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3

	Anzahl	% x)	Anzahl	% xx)
Epistaxis	129	81	16	76
Melaena	20	13	20	95
Haematemesis	10	16	10	48
Haematuria	7	4		
Vaginal	3	2		
None	17	11		
Haemoptoe	1	1		

x) beruht auf 159 Fällen

xx) beruht auf 21 Fällen
(Mayo-Klinik)

Die Schwere der Blutungen wechselt sehr, sie beginnen im allgemeinen aber leicht und selten und nehmen mit zunehmendem Alter an Volumen, Dauer und Häufigkeit zu. Blutungen von 30-40 cm³ scheinen häufiger als die großen Massenblutungen (in einem Fall Osler's 1.400 cm³) oder sogar tödliche Blutungen zu sein. (Siehe Tabelle 4, aber ein Vergleich ist infolge der Sippenabhängigkeit der Ausprägung kaum möglich).

Das Auftreten der Blutungen kann provoziert werden durch Handstand (ein Fall Rendu's hatte so begonnen), langes Bücken, durch psychische Erregungen und zeigt in einem Großteil der Fälle eine jahreszeitliche Abhängigkeit mit einer Zunahme im Frühjahr und Herbst.

Aber ebenso sind Blutungen aus völliger Ruhe (mehrtägiger Bettaufenthalt) keine Seltenheit. Die Blutungen aus den Teleangiektasien der Haut treten gegenüber denen aus Nasenschleimhaut, Zunge und Gaumen wesentlich zurück und eigentlich nur infolge Traumen, wie z.B. Rasieren, Stoß usw. auf. Dieses Faktum kann sicherlich ausreichend durch die starke Verhornung der Epidermis erklärt werden und durch die Tatsache, daß die Patienten sich vor solchen äußeren Verletzungen sehr in acht nehmen und auch tatsächlich schützen können, während Niesen, Schnupfen, Kauen, Reiben der Zunge an den Zähnen und Mikrotraumen nicht verhindert werden können.

Häufigkeitsverteilung der Schweregrade des Nasen-
blutens:

Tabelle 4

	Bird	Tünte	Eigene Un- tersuchung
	n = 32	n = 31	n = 13
0	3	0	2
+	17	4	0
++	5	20	3
+++	1	4	1
++++	6	3	6

0	=	kein Bluten
+	=	selten leicht
++	=	häufig leicht
+++	=	schwer, aber kein Krankenhaus- aufenthalt
++++	=	schwer und Krankenhausaufenthalt

Heredität

=====

Der Erbgang des MRO kann als gesichert gelten:

autosomal,
regelmäßig dominant.

Die bedeutendste Arbeit auf diesem Gebiet stammt sicher von Steiger, der in der Erfassung einer Sippe des Berner Oberlandes von ca. 150 Fällen 116 untersuchen konnte. Der nachträgliche Beweis dieses Erbganges unterliegt naturgemäß den Schwierigkeiten jeder Erbforschung und wird in diesem Fall besonders erschwert durch

- a) das hohe Manifestationsalter oder Alter, in dem die Diagnose gestellt wird (Eltern schon gestorben)
- b) *Formes frustes*
- c) Mangelnde Kenntnis von diesem Krankheitsbild überhaupt.

Ein Beweis der dominanten Erbllichkeit retrospektiv in 81% der Fälle (Mayo-Klinik) darf daher als gutes Ergebnis angesehen werden.

Eine Sex-Abhängigkeit liegt nicht vor, wie zum Beispiel bei der Hämophilie, sondern das Verhältnis $\sigma^7 : \text{♀} = 50\% : 50\%$ ist gesichert (unter den Oslerprobanden).

Ein sicheres Überspringen einer Generation ist auch in der Literatur nicht nachzuweisen, sondern wo solche Fälle berichtet werden, konnte oft nicht intensiv genug nachgeforscht werden.

Die Expressivität des Osler-Gen's hängt weitgehend vom Alter des Patienten ab, da die Teleangiektasien und die Epistaxis mit zunehmendem Alter stärker manifest werden. Interfamiliäre Schwankungen hinsichtlich der Expressivität des Nasenblutens sind bekannt, Familien mit starkem und sehr behinderndem Nasenbluten und solche, in denen es kaum bemerkt wird. Dagegen scheinen die intrafamiliären Schwankungen nicht so groß zu sein (Tünte).

Was die Spezifität des Gens angeht, beschreiben Gottron 1947 und Tünte 1963 Familien, in denen zum Beispiel vorwiegend die Zunge sehr stark von MRO befallen war, kombiniert mit starkem Nasenbluten. Homozygote, letale Fälle finden sich bei Snyder und Doan 1944; ein Kind mit zahlreichen Angiomen der Haut und der inneren Organe, das im Alter von 11 Wochen starb, und bei Steiger 1945: zweifacher Abort im 3. und 4. Monat in der Ehe zweier Osler-Patienten. Croizat bestätigt 1963 ebenfalls diesen letalen Faktor der Homozygotie.

Trotz genauer Untersuchung der Familienangehörigen und Vorfahren gelingt es manchmal nicht, eine erbliche Belastung festzustellen; in diesen Fällen (sogenannte solitäre) von MRO muß die Frage der mutativen Neuentstehung der Oslerschen Krankheit diskutiert werden. Fraser Roberts wies 1940 zum ersten Mal auf diese Möglichkeit hin bei einer 58jährigen Patientin, deren Eltern ohne manifesten Osler gestorben und deren

vier Schwestern mit 24 Kindern ebenfalls ohne Merkmale einer Oslerschen Erkrankung waren. 1944 erinnerte Parkes Weber bei einem Fall von Whittle an diese Möglichkeit, da auch hier keine positive Familienanamnese erbracht werden konnte. Tünte belegt 1961 in zwei Fällen diese Möglichkeit so gut, daß der Schluß einer Neumutation zulässig erscheint: Probandin und ein Sohn sicherer Osler, 5 Schwestern und deren Kinder sowie die Eltern der Probandin genau untersucht und kein Anhalt für MRO gefunden. Die Mutationsrate wurde ebenso wie die Häufigkeitsberechnung für zwei entsprechende Bezugsbevölkerungen durchgeführt und ergab einmal $1,09 \times 10^{-6}$ und $1,26 \times 10^{-6}$ als Mindestzahlen für die Mutationsrate und zum anderen 1-2 auf 100.000 der Bevölkerung im Regierungsbezirk Münster, bezogen auf die Häufigkeit. Diese Zahlenangaben sind interessant, bedürfen aber sicher der weiteren Überprüfung und Bestätigung.

Manifestationsalter und Zeitpunkt der Diagnosestellung

Die Frage nach dem Beginn der Krankheit ist eine anamnestische und schon deswegen nicht objektivierbar. Erschwerend ist außerdem, daß Nasenbluten und Teleangiektasien im Beginn isoliert und um Jahre differierend auftreten, und man zwischen diesen ersten Anzeichen, allmählicher Verschlimmerung und schließlich Arztsuche und eventueller Diagnosestellung unterscheiden muß. Die Tabelle 5 gibt das Einsetzen der Krankheit nach Lebensjahrzehnten aufgliedert wieder (Mayo-Klinik).

Tabelle 5

Einset- zen der Krankheit	Gewöhnlicher Verteilungs- typ				rein gastro- intestinale Formen	
	insgesamt		mit gastro- intestinaler Beteiligung			
Dekade	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
1	50	48	4	31		
2	16	15				
3	13	12	2	15	1	5
4	15	14	5	38	4	19
5	2	2			4	19
6	8	8	1	8	9	43
7	1	1	1	8	3	14
	105	100	13	100	21	100

Der Prozentsatz-Anteil von 63%, bei dem die ersten Symptome in den ersten beiden Lebensjahrzehnten auftreten, überrascht nicht, da die Patienten der Erstbeschreiber ebenso seit frühester Jugend unter dieser Krankheit litten.

Der Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt dagegen bei Garland und Anning bei 50.1, bei Münte bei 47.9 Jahren und gibt damit den Zeitpunkt wieder, zu dem sich die wirkliche Schwere der Krankheit offenbart.

Interessant ist, daß das Alter der Sekundärprobanden bei Münte (aufgrund der Sippenforschung festgestellte Kranke) mit 38.1 Jahren um ca. 10 Jahre tiefer liegt.

Laborbefunde

=====

Bei Vorhandensein der klinischen Trias kann das Labor mit folgenden Untersuchungen zur Bestätigung der Diagnose herangezogen werden:

normale Coagulationsteste

normale Blutungszeit aus unveränderter Haut

negativer Rumpel - Leede

Interessant wäre die Blutungszeit aus den Teleangiektasien nach Einstechen mit dem Schnepfer! Bei Fehlen einer der drei Hauptsymptome oder bei uncharakteristischer Ausbildung ist die Diagnose per exclusionem zu stellen.

Inanspruchnahme des Labors zur Aufdeckung von Komplikationen siehe dort!

Komplikationen und besondere Lokalisationen

=====

1) Akute Blutungen

Jede Blutung beim MRO ist eine ernstzunehmende Angelegenheit und kann sogar bis zum Tod führen (Fälle bekannt). Bis auf die Massenblutung führt die einzelne Blutung nicht zur stärkeren physischen Schwächung, wohl aber zwingt das gehäufte Auftreten besonders beim schon geschwächten Patienten zum Aufsuchen des Bettes.

Die psychische Belastung der Patienten beim Auftreten der Blutungen sollte nicht unterschätzt werden, denn diese wissen aus Erfahrung, daß das Ende einer Blutung nicht im voraus zu bestimmen ist. Vielleicht trägt diese psychische Komponente mit zur Unterhaltung der Blutungen bei? Sie sollte therapeutisch mehr beachtet werden!

Zur Frage der Blutstillung siehe Therapie.

2) Anämie

Neben der akuten Blutung erfordert die Blutungsanämie den Einsatz des Arztes oder der Klinik. Starke Müdigkeit und Abgeschlagenheit und stark vermindertes Leistungsvermögen sind aufgrund der oft erschreckend niedrigen HB/Werte (17% in einem Fall Begann's) leicht zu erklären.

In ihrer Art gibt diese Anämie keine besonderen Probleme auf, aber die Tatsache, daß man gezwungen ist, häufige Bluttransfusionen vorzunehmen (in einem eigenen Fall über 100, ebenso ein Fall der Mayo-Klinik), zwingt oft von der Vollbluttransfusion abzugehen und Ery-Konzentrate zu verabreichen.

3) Gastro-intestinale Formen

In der Literatur finden sich wiederholt Fälle von MRO, bei denen Blutungen aus dem Magen-Darm-Kanal beobachtet oder Auffinden von Teleangiektasien bei Oesophago-, Gastro- oder Rectoscopy angegeben werden. Heilmeyer führt in seinem Lehrbuch sogenannte Ulcus-Patienten an, bei denen weder röntgenologisch noch intraoperativ

ein Ulcus gefunden werden konnte, und empfiehlt, an die Möglichkeit des MRO zu denken. Ein solcher Fall wurde jetzt wieder von Sorin mitgeteilt: Bei einer 41jährigen Patientin, die wegen eines Ulcus operiert worden war (ohne Erfolg), wurden postoperativ bei einer Oesophagoscopie stark blutende Teleangiektasien festgestellt. Auch hinter einer polypösen Gastritis verbirgt sich manchmal ein MRO (Sorin). Unter den Patienten mit MRO der Mayo-Klinik waren 21 Fälle = 13% gastro-intestinale Formen, die sich durch folgendes im klinischen Bild von den anderen Formen unterscheiden: In der Verteilung der Teleangiektasien fand sich ein stärkerer Befall der Lippen, 83% gegen 58%. Bei den Blutungsarten stand die Melaena mit 95% im Vordergrund, während die Epistaxis etwas weniger häufig als sonst gesehen wurde (siehe Tabelle 3). Aber auch die Haematemesis ist zu beachten. Das Manifestwerden dieser gastro-intestinalen Formen scheint etwas später zu erfolgen, signifikant ist aber das späte Einsetzen der gastro-intestinalen Blutungen mit dem Maximum in der 6. Dekade (siehe Tabelle 5). Wie bedeutungsvoll diese versteckte Lokalisation sein kann, zeigt ein Fall Werners: Verblutung aus multiplen Teleangiektasien des Dünndarmes, bei dem gleichzeitig auch Leber, Niere und Gehirn befallen waren. Ein ungeklärter jugendlicher Apoplex eines Bruders einer sicheren Osler-Patientin läßt ebenfalls an eine Gehirnlokalisation des Osler denken.

Arterio-venöses Aneurysma der Lunge

=====

Dieses Krankheitsbild ist erst seit 1939 bekannt (Smith und Horton). 1942 gelang Hepburn und Dauphine die operative Entfernung. In Deutschland berichtete Derra über den ersten Fall. Infolge der guten operativen Möglichkeiten heute kommt dem Krankheitsbild nicht nur theoretische Bedeutung zu. Es handelt sich um arterio-venöse Kurzschlüsse der Lungengefäße, die sowohl einzeln und in unterschiedlicher Größe (Gebilde von 1 cm ϕ bis zu Faustgröße sind beschrieben und seziert worden) als auch gehäuft und dann meist als sehr kleine auftreten. Ebenso unterschiedlich ist die anatomische Struktur, die von einfachen Gefäßverbindungen bis zu angiomatösen Konglomeratbildungen reicht.

Die Komplikationen ergeben sich aus dem hohen Druckgefälle zwischen arteriellem und venösem Anteil, das zur Erweiterung des venösen Schenkels führt (Moyer und Aekermann) und dann infolge Arrosion zur Haemoptoe oder schweren Lungenblutung führen kann.

Zur Diagnose leiten der röntgenologische Befund (Schichtaufnahme) und das gleichzeitige Vorhandensein von Cyanose, Polycythaemie und Trommelschlegelfingern.

Hamm und Finke konnten in 70% der Fälle von a.-v.-Aneurysma der Lungen einen sicheren MRO nachweisen. Von diesen und anderen Autoren wird vermutet, daß die beiden Krankheiten obligat miteinander auftreten. Für die Entstehung der Teleangiektasien werden zwei Möglichkeiten diskutiert:

- 1) Serotonin-Shunt und somit Wegfall der normalen Filterung dieses Stoffes in der Lunge, da bei Dünndarmcarcinoid häufig Teleangiektasien gesehen werden.
- 2) Verlangsamung des Blutstromes.

Die operative Beseitigung ist heute bei solitären oder wenigen Fisteln möglich und führt in wenigen Tagen zu normalen Blutwerten und im Fall von Moyer und Ackermann nach einem Jahr zum völligen Verschwinden der Teleangiektasien.

Lokalisationen im Uro-Genitaltrakt

Auch über diese Lokalisationen des Morbus Osler finden sich Angaben in der Literatur, die aber selten und meistens autoptisch sind. Lediglich Sorin fand bei seinen 8 Fällen dreimal Lokalisationen am Collum Uteri, wobei eine Patientin wiederholt unter starken Metrorrhagien aus den Teleangiektasien litt. Haematurie wird dagegen nicht selten berichtet. Über echte Komplikationen bei diesen Lokalisationen habe ich nichts gefunden, weswegen ich glaube, daß unser Fall Nr. 5, lebensbedrohliche Blutungen nach Konisation, nicht ohne Interesse sein dürfte.

Leberbeteiligung

=====

Lebervergrößerung und pathologischer Ausfall der Leberfunktionsproben bei MRO findet man, bei den Erstbeschreibern beginnend, immer wieder in der Literatur. Histologisch gesicherte Lebercirrhosen sind aber nicht allzu zahlreich.

Lediglich Martini konnte mit 15 histologisch gesicherten Cirrhosen in Kombination mit MRO bei 55 Patienten mit Hepato-Splenomegalie oder klinisch suspektem Leberprozeß echte Erfahrungen sammeln (zitiert nach S. Zelman, Martini: World Congress of Gastroenterologie 1958). Danach handelt es sich um folgende Veränderungen, die autoptisch oder bi-optisch gesichert werden konnten:

Lebervergrößerung mit "porzellanartiger" Verdickung der Serosa, aber nicht tiefer Kerbung der Oberfläche. Die Einziehungen rühren von Bindegewebssepten her, die die Leber durchziehen und mit der Kapsel in Verbindung stehen. Das Bindegewebe ist häufig interacinär angeordnet, sehr faserreich und enthält Epithelsprossungen nach Art der Gallengangswucherung. In diesen Bindegewebezügen findet man zahlreiche, auffallend erweiterte, endothelbekleidete Hohlräume, die blutgefüllt sind und denen an der Haut sehr ähnlich sehen. Sie gleichen nicht den Leberkavernomen. Die Leberzellen können Kernpyknose, Doppelkernigkeit und Fettinfiltration aufweisen. Lympho-, histio- oder plasmocytäre Infiltration gehört zum Bild der "Osler-Cirrhose", aber stärker entzündliche Veränderungen fehlen. Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit denen von Harding, Johnson und Nordenson, Rooschütz und Schmidt.

Eine Lebercirrhose vom Typ Laënnec ohne Teleangiektasien in der Leber wurde bei MRO ebenfalls autoptisch gesichert (von Bogaert und Scherer, Schüpbach bei Steiger).

Aber auch Teleangiektasien der Leber ohne cirrhotische Veränderungen wurden beschrieben.

Transfusionen, toxische Schädigungen (Alkohol), Anämie-Folgen treffen bei MRO vielleicht auf eine besonders empfindlich reagierende Leber. Aber da nicht alle Patienten an einer Lebercirrhose erkranken, scheint doch die Lokalisation von Teleangiektasien in der Leber die eigentliche Voraussetzung für den cirrhotischen Umbau zu sein. Der abnorme Bau der "Oslergefäße" könnte zur schlechteren Versorgung des Leberparenchyms führen.

Der Befund einer erhöhten alkalischen Serumphosphatase bei Johnsen und Nordenson, Brink, Ashby und Martini kann vielleicht mit dem Reinigers erklärt werden: erweiterte Gallencapillaren und Thromben von Galle (die Diagnose hatte auf cholangitische biliäre Cirrhose gelautet).

Die Differentialdiagnose:

Teleangiektasien bei MRO gegen "spider naevi" bei Lebercirrhose muß histologisch geklärt werden, und zwar indem man als beweisend für den spider naevus die Zentralarterie in den tieferen Schichten nachweisen muß, was bisher beim MRO nicht gelungen ist. Außerdem kann es als gesichert gelten, daß die Teleangiektasien bei MRO den Leberveränderungen vorausgehen, während bei der Lebercirrhose die spider naevi gleichzeitig oder später auftreten.

Die Prognose der "Osler-Cirrhose" wird als relativ gut angesehen, da die Cirrhose erst in höherem Alter auftritt und nur eine geringe Progredienz aufweist. Es erscheint ratsam, die Leberbefunde bei MRO zentral zu sammeln und auszuwerten, da nur so eine Klärung der tatsächlichen Beziehungen zwischen dieser Cirrhose und MRO zu erwarten ist.

Histologie

=====

Die ersten Angaben zur Histologie konnte ich bei Gjessing (1916) finden. Er beobachtete mikroskopisch größere und kleinere Hohlräume mit Blutkörperchen gefüllt, die durch eine einzelne Endothelzellenschicht, um die herum eine schmale Bindegewebsschicht ohne glatte Muskelfasern oder elastische Fasern liegt, begrenzt sind. Der Sitz ist im Corium, papilläre und subpapilläre Schicht, wobei sich einige Verlängerungen auch bis subcutan erstrecken. Die Papillen werden flacher bis zum Verschwinden, so daß anstatt 3-4 ein großer interpapillärer Raum entsteht. Die Epidermis verdünnt sich hier, besonders das Stratum germinativum, das nur durch eine ganz schmale Bindegewebsschicht von den blutgefüllten Hohlräumen getrennt ist.

Gjessing zitiert (ohne Literaturangabe) andere Untersuchungen, bei denen die Anzahl der elastischen Fasern der Haut stark vermindert war und gibt dies als mögliche Ursache der Bildung von Teleangiektasien an.

1925 beschreibt Arrak fast den gleichen histologischen Befund, sieht aber um die lediglich mit Endothel ausgekleideten Hohlräume eine Auflockerung des Bindegewebes, einen besonderen Kernreichtum desselben und eine undeutliche Gefäßstruktur.

1931 sieht Ullmann Endothelwucherungen an diesen Gefäßen, wobei er intravasale Papillome und Sarkome ausschließt. Daher lehnt er auch den Begriff Teleangiektasie ab, da nach seiner Auffassung kein passiver Vorgang vorliegt. Weiterhin sieht er bindegewebige Degeneration und eine Schrumpfung des Kollagens: feinkörnig zerfallen, schollig degeneriert, eine Rarefaktion der Elastica und eine Verklumpung derselben. Das Bindegewebe ist in diesen Fällen nicht ausdifferenziert und vermehrt in Teilung begriffen mit deutlichem Chromatingerüst, dabei besteht Gefäßreichtum, wobei diese Gefäße wandlos sind und entweder kein Endothel oder Lücken desselben aufweisen.

Die Befunde von Rosenthal und Unna 1933 gebe ich in Stichworten wieder, da sie sich zum Teil mit den oben genannten decken:

Gefäße:

Kollagene Umhüllung, elastische Umscheidung und Muskelschicht vermindert. Einreihiges Endothel. Endothelwucherungen, die bis zum Verschuß führen (vielleicht Sperrgefäße?), ein wechselseitiges Fehlen des endothelialen Besatzes wird artefiziell gedeutet.

Bindegewebe:

Erhebliche Degeneration des mesenchymalen Stützapparates, Kollagen aufgelockert und metachromatisch, Lücken und Spalten, regelloses Gewirr von gequollenen und deformierten Bindegewebsfasern. Zerfall in Schollen, Körner und Krümel.

Elastin:

Abweichende Färbung, Elastorrhexis, in den tieferen Schichten Knäuelbildung und Fehlen.

Oberhaut:

Infolge Oedemdruck gestreckt und Fehlen der Papillen.

Normale Haut:

Gleiche Bindegewebsschädigung!

Die Autoren kommen daher zu der Diagnose:

Allgemeine Bindegewebsschwäche, besonders des gesamten Mesenchyms der Haut.

Fingerland und Janousek geben in einer mit guten Abbildungen belegten Arbeit folgende Histologie: Spindelförmige Dilatation des Papillarkörpers (isoliert) mit kavernösem Charakter, manchmal mit Thromben angefüllt. Zwischen Blutraum und Epidermis nur eine dünne Schicht feinfaserigen Gewebes, die manchmal Makrophagen, Blutpigment und neugebildete Capillaren (organisiertes Extravasat) enthalten. Zwischen Endothel und elastischen Fasern öfters eine Schicht homogener Beschaffenheit = subintimale Hyalinisation der dort geronnenen Massen, aber nur in sehr weit dilatierten Capillaren auftretend (vielleicht infolge schlechter Ernährung oder Verlangsamung des Blutstromes). Coriale Prae-Capillaren zeigen Vermehrung der Adventitiazellen, was zu einer Verlegung

des Lumens führt (Sperrgefäße?). Sonst im Corium kein besonderer Befund, keine degenerative Veränderung der Elastica, aber die Patientin ist erst 27 Jahre. (Schlechte Vergleichsmöglichkeit gerade der Befunde der Elastica infolge starker Altersabhängigkeit.)

Von Terracol wurden umschriebene Angiektasen an den Scheiteln der Capillarschlingen im subungualen Gewebe mit dem Capillarmikroskop beobachtet und als Anomalie der a.-v. Anastomosen (funktionell oder anatomisch) der neuro-myo-arteriellen Glomera gedeutet. Das Arterielle wird hier betont, da der Autor eine spritzende Blutung aus einer Teleangiektasie der Lippe beobachten konnte.

Kindler und Thiedemann sehen a.v. Anastomosen als Grundlage für die Angiektasen an, die einen epitheloidartigen Aufbau zeigen (aber selten nur aus einem einschichtigen Endothel bestehen, sondern mit einer Accessoria umgeben sind). Häufig glauben sie Polsterarterien und Sperrvenen zu sehen und untermauern dies durch die Darstellung von polypösen Verschlüssen, muskulären Intimapolstern, epitheloidzelligen Sphinkteren und deuten diesen proliferativen Prozeß als echte Neubildung!

An den größeren Gefäßen finden sie eine verstärkte Intima, vermehrte Epitheloid-Zellen und besonders muskelstarke Vasa vasorum. Dagegen sind die Elastica und die Muscularis media unterentwickelt. Für in Gefäßnähe auftretende, nicht muskuläre, zellig faserige Knötchen haben sie keine Erklärung.

An den Capillaren fallen histiocytäre Pericyten und epitheloidzellige Elemente auf, die vielleicht einen besonders engen Kontakt der vasculären und nervösen Strombahn darstellen?

Außerdem finden sie neurofibromatös veränderte Nervenstränge, die sie zu der Diagnose einer Angioneuromatose im Sinne Feyerter's kommen lassen (dessen vasculäre Neurofibromatose, als Modell der Gefäßkrankheiten überhaupt gedacht, und diese Befunde sind ähnlich, stellen aber aufgrund dieses einen Falles lediglich eine Hypothese dar). Das untersuchte Gewebstück entstammte der Nasenschleimhaut.

Im Gegensatz dazu lagen den Untersuchungen Nödls Serienschnitte einer Teleangiektasie der Haut zugrunde: Die Capillarschlingen im Papillarkörper sind bis auf ein perivasales Oedem ohne Befund. Die veränderten, erweiterten Gefäße gehören fast ausschließlich dem subpapillären Venennetz an (reichen aber auch bis in das untere Corium).

Subpapilläre perlschnurartige Gefäße (infolge ringförmiger Umhüllung längsgelagerter Muskelzellen im Wechsel mit Ektasien durch seitliche Ausbuchtung eines Wandsegmentes) = regelwidrige Drosselvenen! bilden mit ebenfalls von der Norm abweichenden Sperrgefäßen! oder muskulären Anastomosen! ein Gefäßkonvolut. Die Letzteren finden sich als spiralig bis gestreckte Gefäßabschnitte mit unregelmäßig angeordneten Muskelpolstern, an denen sich keine epitheloiden Wandzellen und auch kein besonderer Nervenreichtum darstellen lassen. Die elastischen Fasern fehlen hier oder sind in Form und Färbbarkeit verändert.

Im mittleren Stratum reticulare stellen sich zahlreiche epitheloidzellige Gefäßwandstrecken dar, an denen die Elastica interna und sogar der Endothelbelag fehlen. In dieser Schicht treten auch vermehrte Klappen an den capillaren Venen auf. Der Beginn der Entstehung von Ektasien wird auffallend oft in der Nähe solcher Klappen, an Gabelungen oder Sperrwülsten gesehen, während Teile dieses Gefäßabschnittes noch unauffällig gestaltet sind.

Gottron und Kortring stellen Fälle vor, in denen bei gesichertem MRO eine Ablagerungskrankheit vorliegt.

- 1) In einer Ta. weisen sie zahlreiche Sperrgefäße und ektatische Gefäßräume nach, wobei die letzteren keine aus Epitheloidzellen bestehende Innenwandwülste aufweisen (Amyloidose).
- 2) In der Fingerbeere finden sich Gefäßkonvolute, deren Gefäße ektatisch verzogen, ähnlich angiomatösen Glomuszellverbänden, und in der Nähe reichlich Nervenfasern, die aber offensichtlich eine normale Struktur aufweisen. Die Wand der Gefäße ist gegenüber dem Lumen oft stark verdickt und es wölben sich dichtzellige Endothelabschnitte in das Lumen vor. Die Elastica ist nur in dünnen und unregelmäßigen Faserzügen vorhanden (Calcinose).

Pathogenese

=====

Die pathogenetischen Vorstellungen sind entsprechend den histologischen Befunden vielgestaltig.

Kindler und Thiedemann:

Eine Fehlsteuerung des Blutstromes (nervaler Art) führt infolge verminderten Stoffaustausches im Capillarnetz zu einer Ernährungsstörung, die zu der pathologischen Gefäßstruktur führt, die wieder eine Dysorie (Schürmann) zur Folge hat, deren Hauptfaktor eine gesteigerte Permeabilität der Endothelschranke mit all ihren Konsequenzen für das umgebende Bindegewebe darstellt.

Nödl diskutiert eine latente oder manifeste Dysplasie aller Gefäße, nur der kleinen oder nur der Venen und räumt beschränkte, reaktive Proliferationsprozesse den gestaltlich nicht faßbaren embryonalen Potenzen des dysplastischen Bindegewebes ein (Fischl und Ullmann), darunter auch die Neigung zur Endothelproliferation. Die Veränderungen ergreifen Gefäße, die über Sperrvorrichtungen verfügen oder solche auf Reiz hin ausbilden können. Aussetzen des Reizes wie auch Neubildung von Sperren könnte zur Rückbildung der Ektasien führen, die auf einem Versagen abartiger oder nicht voll funktionstüchtiger Sperrvorrichtungen beruhen. Die vermehrte Ausbildung von Klappen (kernreiche Basis) erfolgt infolge der abwegigen Strömung. Die Hyperplasie der epitheloiden Gefäßwandzellen wird als Reflexmechanismus im Dienste funktioneller Anpassung (Rotter) gedeutet. (Nach Einpflanzung der Art.mam.int. in den Herzmuskel kommt es zur Bildung von epitheloiden Zellen in der Umgebung der Implantation). Für die Auslösung der Gefäßveränderungen werden Hormone (jahreszeitliche Schwankungen, gehäuftes Auftreten in der

Pubertät und im Klimakterium) oder ganz allgemein Stoffwechselprodukte (Leberfunktionsstörung?) verantwortlich gemacht.

Obwohl die unterschiedliche Funktion der epitheloiden Zellen in den einzelnen Organen noch nicht restlos geklärt ist, wird die Hypothese aufgestellt, ein isolierter Organbefall könnte durch Toxineinwirkung auf die organspezifischen Gefäßwandzellen hervorgerufen werden.

Aufgrund früherer Arbeiten Gottrons über den Zusammenhang von verlangsamter Strömung und Stoffaustritt in den Extravasatraum (von Röckl, Metzger und Spier an Hand des modifizierten Eiweisspermeabilitätstestes nach Laundry bestätigt) kommen die Autoren zu folgenden Vorstellungen:

Als Ausdruck einer gesteigerten Erregbarkeit des Gefäßnervensystems (hormonal, infektiös und sonstige Reize) funktioneller Art kommt es zu veränderten Strömungsverhältnissen in der Endbahn. Dieser funktionelle Angriff könnte an den Sperrgefäßen oder a.v.-Aneurysmen aber auch durch primär pathologisch anatomische Veränderungen an diesen Gebilden (Erweiterung) zu einer Verlangsamung des peripheren Blutstromes führen. Diese hat sowohl eine Erythrodiapedese als auch den Austritt plasmatischer Anteile zur Folge, der nicht an eine mengenmäßige Vermehrung intravasal gebunden zu sein braucht.

Die Verklumpung der elastischen Fasern und die undeutlich verwaschene Struktur des Kollagens wären dann eine sekundäre Erscheinung, nämlich Ausdruck einer Schädigung durch perivaskuläre Ablagerungen. Die positive Mac Manus Reaktion wird als Möglichkeit zur Erfassung einer solchen Grundgewebsumwandlung angegeben.

Therapie

=====

Fast jeder Veröffentlichung eines Falles von MRO wird auch eine mögliche Therapie mitgegeben. Diese Vielzahl allein zeigt schon, wie machtlos wir im Grunde auch heute noch der starken Blutung bei dieser Krankheit gegenüberstehen.

Die Tamponade, auch noch so gut und fest sitzend, läßt bei der Herausnahme die Blutung wieder beginnen. Interessant ist die über Jahre hinaus erfolgreiche Selbsthilfe eines Patienten Osler's, der sich mit einer aufblasbaren Gummiapparatur (ähnlich einer Senkstakensonde) vor schweren Blutungen schützen konnte.

Über eine örtliche Blutstillung mit Rutin und Topostasin und anderen Mitteln (Mocassins-Schlangengift) wird immer wieder berichtet, aber der Erfolg und sein zeitliches Einsetzen sind so wechselhaft, daß der Sinn mehr in einem "ut aliquid fiat" zu suchen ist.

Eine Therapie des Nasenblutens dagegen scheint nach dem Vorschlag Harrisons 1963 möglich, der 20 Patienten bis zu 8 Jahre lang mit Ethinyl-oestradiol behandelte und durch die Metaplasie des Zylinders in ein Plattenepithel, was eine enorme Verdickung des Epithels zur Folge hat, bis auf unbedeutende kleine Blutungen ein Freisein von Epistaxis erreichte. Eine Mischung von Akriethrombin und Thrombotuffon half einer Patientin von uns gut.

Da die Blutungsquelle häufig an der Nasenscheidewand liegt, ist die Septumoperation oft letzte und helfende Maßnahme (siehe unser Fall Nr. 3)

Prognose und soziale Folgen

=====

Die Prognose des MRO quo ad vitam ist als gut zu bezeichnen, da wir mit Hilfe von Bluttransfusionen den akuten Verblutungstod verhindern können. Ohne diese Hilfe sind aber durchaus Verblutungen möglich und bekannt. Quo ad sanitatem ist die Prognose denkbar schlecht, obwohl auch plötzliches Sistieren der Blutungsneigung für längere Dauer bekannt ist. Die häufigste soziale Folge ist eine verminderte Leistungsfähigkeit im Beruf, die nicht selten in einer Erwerbsunfähigkeit endet (siehe Fall Nr. 3).

Teil II

=====

Im folgenden Teil möchte ich nun einige Fälle von MRO darstellen, die entweder unter dem Gesichtspunkt des Schweregrades oder besonderer Lokalisation ausgesucht wurden, oder um einen Verlauf über mehrere Jahre aufzuzeigen.

Dabei standen mir Aufzeichnungen oder persönliche Mitteilungen von Herrn Professor Dr. R. Marx zur Verfügung sowie Krankengeschichten der I. Medizinischen Universitätsklinik (Direktor Professor Dr. H. Schwiegk) und der HNO-Klinik der Universität (Direktor Professor Dr. A. Herrmann).

Zur Erfassung der Patienten und zur Beurteilung des derzeitigen Standes der Erkrankung sowie zur Abklärung einiger Grenzfälle zu anderen hämatologischen Erkrankungen entwarf ich einen Fragebogen, der verschickt wurde und dessen Ergebnisse zum Teil in den Tabellen 1, 2 und 4 wiedergegeben sind, zum anderen zur Darstellung der Fälle benutzt wurde.

Der Fragebogen umfaßte folgende Fragenkomplexe:

I. Zur Person

II. F.A.: mit Berücksichtigung von Blutungsneigungen

III. E.A.: Nasenbluten

andere Blutungen

Differenzierung der Teleangiektasien

Begleitanämie

Einflüsse, die die Blutungsneigung
verstärken

Medikamente

Transfusionen

Krankenhausaufenthalte

sonstige Krankheiten

IV. Sozialanamnese

Zu den Einzelfragen siehe Fragebogen.

Fall 1: Patientin H.M., 56 Jahre

F.a.: Vater hatte starke Blutungsneigung (Epistaxis)
Mutter und Schwester o.B.

In der Anamnese der Patientin fallen gehäufte Infektionskrankheiten auf. Vor 10 Jahren Gelbsucht, heute habe sie einen Leberschaden, Bronchialasthma und Rheumatismus der Gelenke.

Geplagt wird die Patientin aber viel stärker von dem seit 26 Jahren fast täglich, oft mehrmals pro die, auftretendem Nasenbluten, weswegen, wie sie sagt, schon alles probiert worden sei, darunter 4 Nasenoperationen. Alle Maßnahmen haben es nicht vermocht, eine Dauerheilung herbeizuführen. Stillstände bis zu einigen Monaten waren besondere Erfolge. Die Blutungen wechseln in Dauer und Stärke, 10 min- $1/2^h$ - 1^h . Sie gibt an, leicht blaue Flecken zu bekommen. Nach Schnittverletzungen unterordentliche Blutungszeit, aber nie besonders lang. Auch bei Operationen, Tonsillektomie, Appendektomie, Basedow G.P. und zwei Brustzystenop. keine Nachblutungen.

Zur Ausprägung der T.a. nach gehört die Patientin in die Gruppe +++ der Tabelle 1, in den Lokalisationen der Tabelle 2 fehlt nur der Mund und Pharynx-Bereich, dagegen bestehen einige T.a. am Rumpf und unter den Fingernägeln, eine Lokalisation, die ich des öfteren gefunden habe.

Die besonders starke Ausprägung an der Lippe zeigt das Bild:



Auf stumpfe Gewalteinwirkung blutet es ganz kurz aus diesen Gebilden, was aber nur sehr selten vorkommt.

Obwohl die Patientin fast täglich blutet (aus der Nase), kann sie doch Einflüsse angeben, die eine verstärkte Blutungsneigung bewirken:

- Aufregungen (unweigerlich)
- große Hitze
- Witterungsumschlag
- Infektionskrankheiten
- körperliche Belastung
- 1 Glas Wein oder Sekt (meidet sie daher schon lange)

Diese starken Blutungen zwingen natürlich bei Fehlschlägen jeder anderen Therapie zu häufigen Bluttransfusionen, da der Körper allein mit diesen Verlusten nicht fertig werden kann.

So hat die Patientin schon $82 \times 500 \text{ cm}^3$ Blut erhalten, wovon sie die ersten 30-40 Konserven gut vertragen hat und auch jetzt ist die Verträglichkeit unter Fraktionierung der Gaben auf $2 \times 250 \text{ cm}^3$ noch recht gut. Klinisch ist an der Patientin noch das Palmarerythem auffallend, das auf den Leberschaden hinweist, der durch die hohen γ (= 39%) Werte in der Elektrophorese bei unseren Laboruntersuchungen bestätigt wurde:

B.K.S. 5/18 und 4/13

ges. E. 7,59 Alb. 38,7 % a_1 5,3 % γ 39,0 %
 β 10,0 a_2 7,0 %

Blutungszeit beim Schnepfern, subäquale 3 min.50
7 min.

Prothrombinzeit nach Quick 100 %

Lee-White 39

Thrombozyten 115800

Hämatokrit 28

Fa. VIII 50 %

Fa. IX 100 %

Thrombelastogramm r 15 min. (über 13 patholog.)
 k_1 15,5 min. (über 7,5 patholog.)
 m_E 122

Zu Fall Patientin H.M.:

Diese Patientin bietet das Bild eines schweren MRO, wobei die anamnestischen Angaben nur das Ergebnis der Auswertung des Fragebogens darstellen. Diese Angaben sind so typisch

für MRO, vor allem was die Verteilung der T.a., die Art der Blutung und die Einflüsse angeht, unter denen die Blutungen zunehmen, daß nach Kenntnis des ausgefüllten Fragebogens eine V.D. möglich ist.

Unsere Laboruntersuchungen schließen ein anderes Blutungsübel weitgehend aus, zeigen aber eine inkonstante Blutungszeit, die sich durch eine sekundäre Markschädigung besonders in Bezug auf die Thrombozytenbildung erklären läßt und als Folge der Überbelastung dieses Systems durch die ständigen Blutungen aufzufassen ist. (siehe Fall R.H.)

Fall 2: Patient L.X., 66 Jahre

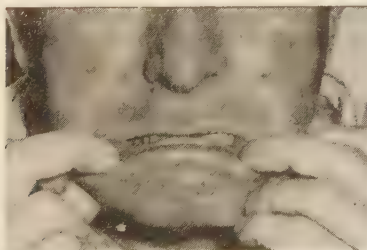
F.A.: Vater Nasenbluten, das aber mit 28 Jahren sistierte.

Der Patient war seit 1959 6x in der I. Medizinischen Universitäts-Klinik in stationärer Behandlung wegen M.Osler, begleitender Eisenmangelanämie, dekompensiertem Hypertonus, Bronchiektasenu. Emphysem.

Seit dem 6. Lebensjahr leidet der Patient unter Nasenbluten, das aber erst 1951 häufiger wurde, 1-2 mal täglich, und seit 1959 auch wesentlich heftiger und des nachts auftrat, was zu nachfolgenden Teerstühlen führte. Zu den organischen Störungen von seiten der Lunge kommen folgende konstant niedrigen Hb-Werte, welche die starke Belastungsdyspnoe, schon nach einigen Treppenstufen, hinreichend erklären:

1959	8,3 g% Hb
1960	8,3 g% Hb
1961	7,2 g% Hb
1964	6,4 g% Hb

Teleangiektasien zeigte der Patient massenweise an Lippe, Zunge, Mundschleimhaut und weichem Gaumen.



Die Untersuchungen beim letzten Krankenhausaufenthalt ergaben:

B.K.S. 23/52
Hb 7,5 g%
Ery 3,02 Mill.
F.I. 24,8
Thrombozyten 161000
Retikulozyten 44% = ca. 130 000/mm³ (no. 30-70000)
Fe 26%
Prothrombinzeit n. Quick 100% und 78%
Blutungszeit 3 min. 30
Gerinnungszeit 4 min. 15
Elektrophorese: Alb. 44,2% α_1 6,2% β 12,8% γ 28,6%
 α_2 8,2%

Galaktosebelastung negativ

RR 160/80 - 205/110

Clearance 103 ml/min.

Rest N 30 mg%

Die schwere Eisenmangelanämie wurde mit Gaben von Ferr-lecit und Vollblut insoweit gebessert, daß der Patient entlassen werden konnte. Zu diesem Zeitpunkt zeigten die Blutwerte:

Hb. 14,1 g%
Ery 3,70 Mill.
F.I. 30,0 gg
Thrombozyten 171000

Zu Fall Patient L.X.:

Ein schwerer Fall von MRO; der sich durch die konstant starke Anämie auszeichnet, die besonders im Frühjahr und Herbst dekompensiert und zur Klinikaufnahme zwingt. Der hohe Gehalt an Retikulozyten im peripheren Blut (jugendliche Erythrozyten), zeigt die überstürzte Ausschwemmung aus den Bildungszentren an. Der ganze Verlauf ist progredient, wie auch aus dem zunehmenden Bedarf an Konservenblut hervorgeht:

1959	3 x	500 cm ³
1960	2 x	
1960	3 x	
1961	6 x	
1962	7 x	
1964	7 x	
1964	5 x	

(zusätzliche Behandlung in anderen Krankenhäusern)

Fall 3: Patient K.L., 62 Jahre

F.A.: Großmutter, zwei Schwestern des Vaters und der Vater hatten eine Blutungsneigung. Die drei Töchter des Patienten zeigen T.a. und bluten selten und wenig aus der Nase.

In der Anamnese des Patienten findet sich eine Meningitis 1943 und eine Magenresektion nach Bilioth II ebenfalls 1943. Potator.

Den zeitlichen Beginn des Nasenblutens kann der Patient nicht genau angeben, es habe erst 1 x und wenig, nach einigen Jahren stärker und öfter geblutet. Ein Jahr habe das Bluten zwischendurch auch völlig aufgehört.

Der Morbus Osler sei seit 1950 bekannt:

1957	Univ. HNO-Klinik Tübingen	4 Wochen
1960	berentet wegen MRO	
1962	Univ. HNO-Klinik Freiburg	6 Wochen
1965	3 x mehrere Wochen im Kreiskrankenhaus Neu-Ulm	

Seit Juli 1965 in der I. Med.Univ.-Klinik München

Der Patient blutet seit Monaten täglich ca. 2 Brechschalen voll, ist anämisch, blass, schlapp und fühlt sich sehr müde. Die längste Blutung dauerte 2 Stunden. Die Blutungen werden durch Niesen, Husten, Senken des Kopfes oder Aufregungen ausgelöst, treten aber auch aus völliger Ruhe heraus z.B. im Bett auf.

Der Patient zeigte multiple T.a. der Gesichtshaut, Lippen und zahlreiche erweiterte Gefäße und T.a. am weichen Gaumen. An beiden Loci Kieselbachii fanden sich große T.a. mit blutigen Eorken belegt.

RR 130/80, rö.: Sklerose der Aorta, im EKG kein besonderer Befund, in der Elektrophorese waren die
✓ Werte mit 20 rel.% an der oberen Grenze der Norm,
bei ruhigen Transaminasen, Galaktosebelastung no.
Blutungszeit no.
Gerinnungsfaktoren no.
Thrombozyten 200000
Blutgruppe AB Rh+

Der Patient hatte schon $100 \times 500 \text{ cm}^3$ Blut erhalten und zeigte nun eine Unverträglichkeit gegen Vollblut, so daß man gezwungen war, gewaschene Erythrozyten zu geben. Nach Verlegung in die Univ. HNO-Klinik stieg bei stärkster Tamponade und achtmaliger Transfusion von gewaschenen Erythrozyten das Hb von 7,4 g% auf 11,2g%, fiel nach 2x Nasenbluten wieder auf 9,6g%, um nach 2 weiteren Transfusionen nur gering auf 9,99g% anzusteigen.

Es wurde daher am 28.10.1965 eine Septumoperation durchgeführt, die auch Erfolg zeitigte: bis auf kleinere Blutungen beim Ziehen der Tamponaden war der Patient die ersten Wochen nach der Operation blutungsfrei und erholte sich gut.

Trotz des Fe Spiegels von 140g% wurde präoperativ Fe gegeben, in der Annahme, daß der Fe Spiegel infolge erhöhter Hämolyse der transfundierten Erythrozyten bestehe.

Eine weitere Kontrolle konnte noch nicht erfolgen.

Zu Fall Patient K.L.:

Dieser Fall zeigt die ganze Tragweite des MRO, der einen kräftigen Patienten so mitnahm, daß er mit 57 Jahren, 8 Jahre vor Erreichen der Altersgrenze, berentet werden mußte. Die weitere soziale Bedeutung liegt in einem insgesamt 1 Jahr ergebenden Krankenhausaufenthalt mit dem Einsatz aller Möglichkeiten einer modernen Klinik.

Ob die Operation eine Dauerheilung bringt, ist noch nicht zu sagen. Die Erfahrung lehrt Stillstände von $1/2$ - 1 Jahr mit nachfolgender Ausbildung von neuen T.a. und erneuten Blutungen. (siehe Fall T.F.)

Fall 4: Patient T.F., 72 Jahre

F.A.: Schwester und Tochter, die an Nasenbluten leiden.
In der eigenen Anamnese keine Besonderheiten.

Bei dem Patienten hat mit 60 Jahren Nasenbluten eingesetzt, das mit den folgenden Jahren immer mehr zugenommen hat. Aufzeichnungen aus der Poliklinik München ergeben:

1957 Am Locus Kieselbachii Blutkoagula, als Quelle der Blutungen angesehen. Nach Verätzung und Tamponade kam es lediglich beim Ziehen zu einer kleinen Nachblutung, die nach 2 min. stand.

Hb 7,0g%

Ery 3,72 Mill.

F.I. 0,94

Blutungszeit no.

Gerinnungszeit no.

Thrombozyten no.

1962 Starke Epistaxis, der Patient zeigt eine verstärkte Gefäßzeichnung im Gesicht. Verätzung mit der Chromsäureperle führt zum Sistieren der Blutungen.

Hb 4,6g%

Ery 2,78 Mill.

F.I. 1,02

RR 115/70

- 1963 Gleiches Gesamtbild, Umschneidung des Septums
11. führt zum Erfolg. Histologisch: nekrotisierende Entzündung mit Blutungen.

Hb 3,8g%	) bei Auf- nahme	Hb 7,7g%	) bei Ent- lassung
Ery 2,44 Mill.		Ery 3,75 Mill.	
F.I. 0,75		F.I. 1,02	

Dabei zeigte sich im Blutbild: Poikilo - Anisozytose. Beim Röntgen ergab sich im schrägen Bild: unscharf begrenzte rundliche Schatten, die Verbindung mit dem Hilus aufweisen, die sich im Tomogramm als a-v Aneurysmen der Lunge erweisen.

- 1964 Täglich 3-4 Blutungen, die besonders unter Hitze-
einwirkung auf den Kopf einsetzen. Venektasien
in der Nase und an der Uvula.

Hb 5,8g%	) bei Aufnahme	Hb 6,4g%	
Ery 3,06 Mill.		Ery 3,74 Mill.	
F.I. 0,95		F.I. 0,86	

Anisozytose
Polychromasie

bei Entlassung

Nach Elektrokoagulation am Septum zeigte sich nur ein geringer Erfolg. Nach Gaben von Blut und Ferronascin wurde der Patient trotz der nur geringen Besserung entlassen.

Jetzt kann ich aus dem Fragebogen wieder eine deutliche Progedienz des Leidens entnehmen, da der Patient 27 T.a. aufweist, von denen sich 12 an der Schleimhaut befinden und somit stark blutungsbereit sind. (Der Fragebogen ist besonders gut zu verwerten, da er vom Hausarzt ausgefüllt wurde. Bei einer weiteren Aktion würde ich die Patienten gleich auf diese Möglichkeit hinweisen.)

Der Patient war immer auf den Tiefpunkten seiner Krankheit in der Klinik und wurde sonst im Kreiskrankenhaus Ebersberg stationär behandelt (30 x) und hat insgesamt bisher 131 x 500cm³ Blut erhalten.

Zu Fall Patient T.F.:

Ein Fall von MRO, der zu den Spätmanifestationen zu zählen ist, sich aber in diesen 12 Jahren zu einem solchen Schweregrad in Bezug auf die Blutungen entwickelt hat, wie es nach meiner Kenntnis in der Literatur nicht beschrieben worden ist. Gradmesser können die benötigten Transfusionen sein, wobei in diesem Fall der Vorwurf einer Übertransfusion oder Transfusion aus kosmetischen Gründen, was die Blutwerte angeht, sicher nicht erhoben werden kann, da Blut immer nur in Mengen von 4-5 Konserven / Krankenhaus-aufenthalt gegeben wurde und darauf verzichtet wurde, den Hb-Gehalt völlig zu normalisieren.

Die Poikilo- und Anisozytose wie die Polychromasie sind sicherlich Ausdruck der übermäßigen Anforderungen, die an die Blutbildungszentren in diesem Fall gestellt werden und zur überstürzten Ausschüttung führen.

Besonders eindringlich zeigt dieser Fall unsere Hilflosigkeit, mit der wir im Grunde genommen dem MRO gegenüberstehen, und zeigt auf, daß auch die Operation am Nasenseptum und an der Nasenschleimhaut keine Lösung darstellen, sondern nur kurzfristiges Sistieren der Blutungen herbeiführen und damit dem Kranken die Möglichkeit zu einer Kräftigung seines Allgemeinzustandes geben.

Fall 5: Patientin K.E., 25 Jahre

F.A.: Großmutter, Onkel, Mutter und Bruder haben
eine Blutungsneigung.

Eine Geburt, normaler Blutverlust.

Bei der Patientin trat mit 15 Jahren im Anschluß an
eine Mandeloperation zum ersten Mal langes Bluten
auf, das erst nach einer Woche gestillt werden konnte.
Später einsetzendes Nasenbluten, das täglich und hef-
tig war, ging nach einigen Verätzungen völlig zurück.

Im Dezember 1964 blutete es nach einer Elektroconi-
sation der Portio stark nach. Auf kaustische und
lokale Maßnahmen zeigte sich kein Effekt. Die Blu-
tung stand erst am sechsten Tag bei täglichem Tampon-
adewechsel, 4 x 500 cm³ Konservenblut und 1600 mg
Trioxäthylrutosid/die.

Klinisch zeigt die Patientin bis auf einige T.a. an
der Oberlippe nichts Auffälliges.

Koagulationszeit	)	no., ebenfalls bei Mutter und
Blutungszeit	)	Bruder, die auch T.a. an Lid
Thrombozyten	)	und Lippe zeigen. Außerdem
		hat die Mutter einen Leber-
		parenchymschaden.

Die Histologie, mit 4 Diapositiven belegt, zeigt fol-
gendes:

Glanduläre Pseudoerosion der Portio uteri
mit auffallenden großlumigen Gefäßen, die
knäuelartig im Stroma der Portio zusammen-
liegen.

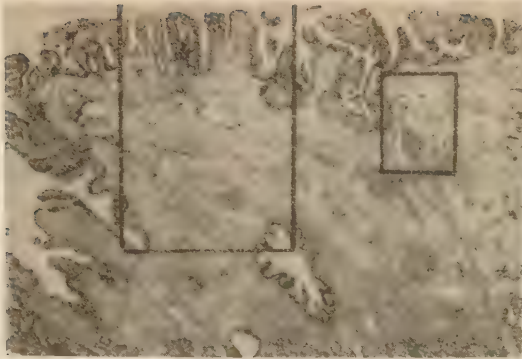


Abb. 1 (1:20 H.E.) Übersicht

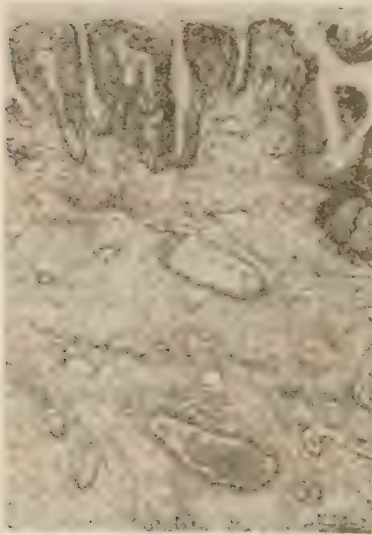


Abb. 2 (1:50) Aufgelockertes perivaskuläres
Bindegewebe mit lakunären, elasticaarmen
präkapillären Gefäßerweiterungen.



Abb. 3 (1:128) In der Umgebung der ektatischen Gefäße ist das perivaskuläre Gewebe verquollen, oedemisiert, spärlich von Rundzellen durchsetzt.

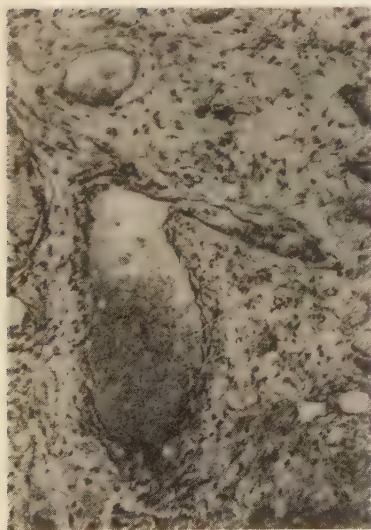


Abb. 4 Gefäßkonvolut mit ektatischen Capillaren und Präcapillaren im Stroma uteri derselben Patientin.

Zu Fall Patientin K.E.:

Da die Trias, erbliche Belastung in der Ascendenz (Nasenbluten und Leberparenchymschaden der Mutter), typische T.a. an der Lippe und Epistaxis, die charakteristisch während hormoneller Umstellungen, Pubertät, Gravidität auftreten oder verschwinden können, erfüllt ist, handelt es sich in diesem Fall um einen MRO.

Bestätigt wird diese Annahme durch die normalen Laborbefunde und durch die Histologie.

Die Schwierigkeit, den MRO histologisch zu klären, liegt darin, daß die Patienten sich nur selten ein Gewebsstück herausschneiden lassen und wenn sie zustimmen, es sich dann nur um eine kleine T.a. handeln kann, die mikroskopisch oder elektronenmikroskopisch aufzuarbeiten schwer und sehr von der gerade gewählten Schnittführung abhängig ist. Autoptische Befunde gibt es nur wenige, da der MRO in der Regel nur ein Nebebefund ist und daher kaum Beachtung findet.

Fall 6: Patient R.H., 37 Jahre

F.A.: In Bezug auf Blutungsneigung leer.

Im Dezember 1964 im Anschluß an einen Nasenkatharrh Beginn von Blutungen aus der rechten Nasenöffnung. Von diesem Zeitpunkt an lang anhaltende rezidivierende Epistaxis fast täglich. Die Blutungsstelle war nicht genau zu eruieren. Die Blutungen traten besonders beim Bücken auf. Tamponaden, Anwendung des Seiffertschen Röhrchens und zweimalige Elektrokoagulation waren erfolglos. Der Patient wurde daher genauer hämostasiologisch untersucht, besonders im Hinblick darauf, daß eine Thrombasthenie bzw. Hypoprothrombinämie von anderer Seite vermutet und diagnostiziert worden war.

Die Untersuchungsergebnisse:

- 1) Thrombelastogramm 9 x angestellt (an verschiedenen Tagen - "nach allen Regeln der Kunst")
 - r- 3mal von 9mal pathologisch
 - k₁ 2mal von 9mal pathologisch
 - m_f 3mal pathologisch, 6mal normal.
- 2) Lee-White normal.
- 3) Quick-Index 100.
- 4) Prothrombin in % 97.
- 5) Faktoren V, VII und C-quantitativ bestimmt - normal.
- 6) Thrombinzeit normal bzw. grenzwertig 17 Sek. statt 14-16 Sek.

- 7) Serum-Prothrombin nach Soulier - 1x pathologisch
2x normal.
- 8) Plasma-Biggstest normal.
Serum-Biggstest normal.
Rosenthalfaktor Ansatz normal.
- 9) Faktor VIII 35 % nach Geiger - grenzwertig.
- 10) Faktor X im Serum 36 % nach Geiger-Duckert-Koller-
grenzwertig bis noch
- 11) Retraktion nach Benthau -
- 12) Subaquale Blutungszeit - 6mal bestimmt normal.
(2 Min. bis 5 Min. 40 Sek.)
- 13) RR 115/80 mm Hg. (3mal bestimmt).
- 14) Thrombozyten 150 000/cmm normal. (3mal bestimmt).
- 15) Thrombozytenfaktor 3 in mehreren Ansätzen normal.
- 16) Fibrinolyse in der Mehrzahl der Ansätze im TEG
Abnahme des TEG-Wertes im Sinne einer Hyperfibrinolyse
bzw. einer Thrombuserschaffung.
Euglobulinlisiszeitest grenzwertig.
Fearnley-Test normal.
Fibrinolyse im verdünnten Serum nicht pathologisch.
Streptokinase lysiszeit im Plasma-Serum-Test normal.
- 17) EKS 2/5 mm.
- 18) Gesamteiweiß im Serum 7,07.

19) Elpho im Serum Albumin	57,0 Rel.%
Alpha ₁ -	5,6 Rel.%
Alpha ₂ -	7,0 Rel.%
Beta -	11,1 Rel.%
Gamma-Glob.	19,3 Rel.%

20) Thrombozytenausbreitung - normal.

21) Stat. Thrombozytenausbreitung - normal.

22) Fibrinlösung im Harnstoff (z.B. Faktor XIII).

Blutgruppe O Rh +

Da keine Hypertonie, keine Thrombasthenie, keine Hypoprothrombinämie vorliegt und lediglich ganz inkonstante leichte Störungen des TEG's und der Prothrombinkonsumption festgestellt werden konnte, dachte Herr Professor Marx an einen "monotopen M. Osler" der Nasenschleimhaut, bei dem hämatische Störungen sekundärer und symptomatischer Art allenfalls vorkommen. In der HNO-Klinik wurde bei nochmaliger Nachuntersuchung ein in der re. unteren Nasenmuschel gelegener Blutungsherd gefunden. Da die Behandlung mit Plasma und Bluttransfusionen, Birutan, Calcium, Cebion, Konaktion, Tachostyptan, Adona, -amino-Capronsäure, Dicynone, Adrenalinpuder zum Aufschnauben und Thrombotuffon keinen Erfolg zeigten, wurde der Herd entfernt: Rhinothomie, Exstirpatio und Septumresektion.

Die Nachschau nach drei Monaten ergab: Trockene Schleimhaut mit Borken, sonst normaler Befund (Bepanthen-Nasensalbe).

Das O.P.-Präparat wurde histologisch untersucht und ergab: Capillares Hämangion, stellenweise mit soliden Zellverbänden. In den Randgebieten ausgedehnte Blutungen mit umschriebener Nekrose.

Zu Fall Patient R.H.:

Wir glauben, es im vorliegenden Fall mit einem "monotopen M. Osler der Nasenschleimhaut" zu tun zu haben, obwohl der Patient keine T.a. der äußeren Haut oder an der sichtbaren Schleimhaut aufweist, da die Art der Blutungen typisch für den MRO und das histologische Ergebnis zu allgemein ist, um gegen MRO verwendet werden zu können, bei MRO aber bekannt ist, daß die blutenden T.a. an Größe zunehmen und so durchaus das Bild eines Hämangioms ~~abgeben können~~.

Einem anderen bekannten Blutungsübel läßt sich aufgrund der hämostaseologischen Ergebnisse dieser Fall nicht zuordnen. Die Störungen im TEG lassen sich durch sekundäre Markschädigung infolge der Blutungen erklären.

Diskussion

=====

Die Diagnose: Morbus Rendu-Osler, ist bei typischer Ausprägung, wie sie im I. Teil der Arbeit aufgezeigt und durch die Falldarstellungen bestätigt wird, klinisch zu stellen, bedarf aber der Bestätigung durch genaue hämostaseologische Untersuchungen. Fehlende äußere Ausprägung oder einzelne Organmanifestationen erfordern eine histologische Klärung, von der nach eindeutiger Beantwortung sicher auch die Pathogenese ihre richtige Deutung finden kann.

Die Mikroskopie könnte diese Aufgabe vielleicht lösen, benötigte hierzu aber den Vergleich ausreichenden Materials durch ein Institut oder eine Gruppe, aber nicht die Interpretation des Einzelfalles in Richtung auf ein persönliches Arbeitsgebiet.

Der entworfene Fragebogen könnte zur Grundlage dienen, um an mehreren Kliniken Fälle und so Material für die histologische Aufarbeitung zu sammeln. Das Fehlen dieses Excisionsmaterials in ausreichender Menge bedingte auch das Scheitern der elektronenmikroskopischen Untersuchungen, die im Zusammenhang mit dieser Arbeit versucht wurden. Aber die Gefahr der Interpretation wird durch wenig Material, aber stärkere Vergrößerung, sicher nicht geringer, so daß ich dem zuerst vorgeschlagenen Weg mehr Erfolg zubillige, dessen Ausführung mir in der Hauptsache ein organisatorisches Problem zu sein scheint.

Zusammenfassung

=====

Im I. Teil der Arbeit wird eine zusammenfassende Darstellung des Morbus Rendu-Osler gegeben, die als wichtigste Ergebnisse die starke Leberbeteiligung (teleangiektatische Cirrhose) und das in hohem Prozentsatz Vergesellschaftetsein mit a-v. Aneurysmen der Lunge ergeben.

Die Ergebnisse einer Fragebogen-Aktion werden tabellarisch ausgewertet und zeigen, daß unsere Fälle zu den schwersten gehören, die bei dieser Krankheit bekannt wurden.

Im II. Teil werden typische Fälle von Morbus Rendu-Osler dargestellt, durch umfassende hämostaseologische Untersuchungen andere bekannte Blutungsübel ausgeschlossen und die schweren Komplikationen, die immer in Blutungen bestehen, deutlich gemacht.

Die Histologie wird eingehend betrachtet und erfährt einen Beitrag durch die Abbildungen einer seltenen Lokalisation am Uterus.

Literaturverzeichnis

=====

1. Sutton, H.G. Epistaxis as indication of unpaired nutrition, and of degeneration of the vascular system.
Med. Mirror London I, 769 (1864)
2. Babington, B.G. Hereditary Epistaxis
Lancet 2, 362 (1865)
3. Rendu, M. Epistaxis répétées chez un sujet porteur de petits angiomes cutanés et muqueux.
Bull.Soc.med.Hôp. Paris 13, 731 (1890)
4. Osler, W. On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple teleangiectases of the skin and mucous membranes.
Johns Hopkins Hosp.Bull. 12, 333 (1901)
5. Weber, F.P. Haemorrhagic teleangiectasia of the Osler type "teleangiectatic dysplasia".
Lancet 2, 160 (1907)
Brit.J. of Derm. 48, 182 (1936)
6. Hanes, F.N. Multiple hereditary teleangiectases causing hemorrhage.
Johns Hopk. Hosp.Bull. 20, 193 (1909)
7. Gjessing, B. Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica (Osler).
Derm.Zschr. 23, 193 (1916)

8. Bird, R.M. Family reunion: study of hereditary
u.a. hemorrhagic teleangiectasia.
New.England J.Med. 257, 105 (1957)
9. Tünte, W. Klinik und Genetik der Oslerschen
Krankheit.
Z.Menschl.Vererb.Konstitutionsl. 37,
221 (1963)
10. C. Russel Smith, JR., M.D.; Lloyd Bartholomew, MD.
and James C. Cain M.D.
Hereditary hemorrhagic Teleangiectasia
and gastrointestinal Hemorrhage.
Gastroenterology 44, 1 (1963)
11. Steiger, R. Ergebnisse der Untersuchung einer großen
bernischen Sippe mit Teleangiectasia
haemorrhagica hereditaria Osler.
Schweiz.Med.Wschr. 73 (1945)
12. Gottron, H. Morbus Osler mit fast ausschließlichem
Befallensein der Zunge.
Derm.Wschr. 119, 299 (1947)
13. Snyder, L.H. und Doan C.A. Is the homozygous form of
multiple teleangiectasia lethal?
J.Lab.clin.Med. 29, 1211 (1944)
14. Croizat, M.M.P. La maladie de Rendu-Osler (à propos
de 37 observations).
J.Med.Lyon 44, 979 (1963)
15. Roberts, F. An introduction to medical genetics.
p. 32 London (1940)

16. Garland, H.G. u. Anning, S.T. Hereditary haemorrhagic teleangiectasia. A genetic and bibliographical study.
Brit.J.Derm. 62, 289 (1950)
17. Beginn, G. Morbus-Osler mit arterio-venösem Aneurysma der Lunge.
Arch.Derm.Syph.Berlin 200, 581 (1955)
18. Heilmeyer, L. Lehrbuch d.Inn.Med. (1962)
19. Sorin, E. Über 8 Fälle der Rendu-Osler-Krankheit.
Z.Ges. Inn.Med. 19, 135 (1964)
20. Werner, M. Oslersche Krankheit und Leberveränderungen.
Deutsches Arch.Klin.Med. 189, 214 (1942)
21. Smith, H.L. u. Horton, B.T. Arteriovenous fistula of lung associated with polycythemia vera: report of case in which diagnosis was made clinically.
Amer.Heart.J. 18, 589 (1939)
22. Hepburn, J. u. Dauphine, J.A. Successful removal of hemangioma of lung followed by disappearance of polycythemia.
Am.J.Med.Scie. 204, 681 (1942)
23. Derra, E. Die angeborene arterio-venöse Pulmonalfistel und ihre Operationsmöglichkeiten.
Zschr.Chir. 76, 1362 (1951)

24. Moyer, J.H. u. Ackermann, A.J. Hereditary hemorrhagic teleangiectasia associated with pulmonary arterio-venous fistula in two members of Family.
Ann.intern.Med. 29, 775 (1948)
25. Hamm, J. u. Finke, H. Das arterio-venöse Aneurysma der Pulmonalgefäße.
Medizinische 78 (1956)
26. Hedinger, Chr., Hitzig, W.H. u. Marmier, C. Über arterio-venöse Lungenaneurysmen und ihre Beziehungen zur Oslerschen Krankheit.
Schweiz.Med.Wschr. 367 (1951)
27. Dienemann, G. Das arterio-venöse Lungen-Aneurysma bei Morbus Osler.
Münch.Med.Wschr. 818 (1955)
28. Martini, G.A. Lebercirrhose bei Morbus Osler, cirrhosis hepatis teleangiectatica.
Gastroenterologia 83, 157 (1955)
29. Zelman, S. Liver Fibrosis in Hereditary Hemorrhagic Teleangiectasia.
Archives of Pathology 74, 66 (1962)
30. Harding, G. Ein Fall von Morbus Osler mit Veränderungen der Leber und Milz.
Acta med.scand.Stockh. 106, 352 (1941)
31. Johnson, S.R. u. Nordenson Oslersche Krankheit (mit besonderer Berücksichtigung von Leberschäden) - ein relativ unbeachtetes klinisches Symptom.
ref.Zbl. Hautkrh. 69, 430 (1942)

32. Rooschütz zit.n. Martini (s. Nr. 28)
33. Schmidt, K.E.A. Über Leberveränderungen bei Morbus
Osler.
Deutsch.Arch.klin.Med. 201, 257 (1954)
34. v. Bogaert, L.V. u. Scherer, J.H. Hemangiomatose
familiale de Rendu-Osler et cirrhose
hepatique.
Ann.med. 38, 290 (1935)
35. Schüpbach, A. Teleangiektasiebildung und Leberkrank-
heiten.
Schweiz.Med.Wschr. 1186 (1943)
36. Brink, A.J. Teleangiectasia of the lungs with two
cases of hereditary hemorrhagic tele-
angiectasis with cyanosis.
Quart.J.Med. 19, 239 (1950)
37. Ashby, D.W. u. Bulerm, E. Hereditary hemorrhagic tele-
angiectasia with hepatosplenomegaly and
ascites.
Brit.M.J. 1, 1059 (1951)
38. Reiniger, A. Über die Teleangiectasia hereditaria
haemorrhagica.
Wien.med.Wschr. 81, 1950 (1931)
39. Arrak Zur Kenntnis der Teleangiektasia here-
ditaria haemorrhagica.
Arch.klin.Med. 147, 287 (1925)
40. Ullmann, K. Über Begriff und Krankheitsbilder der
Angiomatosis.
Wien.klin.Wschr. 43, 1538 (1930)

41. Rosenthal, F. u. Unna, P.G. Über das Wesen der Osler-schen Krankheit.
Klin.Wschr. 865 (1933)
42. Fingerland, A. u. Janousek, B. Zur Histologie der Os-
lerschen Krankheit. (Teleangiectasia
hereditaria haemorrhagica)
Arch.Derm.Syph. 178, 54 (1938)
43. Terracol J. u. Guerrier, Y. La maladie de Rendu-
Osler affection du glomus arterio-veineux
J.Franc.Oto.Rh.L. 2, 667 (1953)
44. Kindler W. u. Thiedemann, R. Zur Histopathologie und
Therapie der schweren Formen von Epi-
staxis bei der Rendu-Oslerschen Krank-
heit.
Arch.Ohr.Nas.Kehlk. 168, 441 (1956)
45. Feyerter, F. Über Neurome und Neurofibromatose, nach
Untersuchungen am menschlichen Magen-
darmschlauch.
Virchows Arch. 318,I (1950)
46. Nödl, F. Zur Histopathogenese der Teleangiectasia
hereditaria haemorrhagica Rendu-Osler.
Arch.klin.exper.Derm. 204, 213 (1957)
47. Gottron, H. u. Korting, G.W. Über Ablagerung körperl-
eigener Stoffe (Amyloidosis, Calcinosis)
bei Morbus Osler.
Arch.klin.exp.Derm. 207, 177 (1958)

48. Schürmann P. u. Mac Mahon Die maligne Nephrosklerose,
zugleich ein Beitrag zur Frage der
Blutgewebsschranke.
Virchows Arch. 291, 47 (1933)
49. Rotter zit.n. Nödl (s. Nr. 46)
50. Röckl H., Metzger, M. u. Spier, H.W. Zur Frage der
dissoziierten Eiweißpermeabilität der
Capillaren.
Klin.Wschr. 253 (1954)
51. Harrison, D.F.N. Familial Haemorrhagic Teleangiectasia.
Quaterly J.Med. 33, 129 (1964)
52. Fenelon, J. Loiseau, P. u. Traissac, F.J. Maladie de
Rendu-Osler et Cirrhose du Foie.
Revue intern.Hepatologie 91 (1961)

Herrn Professor Dr. R. Marx möchte ich für die Überlassung des Themas sowie für seine großzügige Hilfe bei der Anfertigung der Fragebogen und seine freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit meinen herzlichsten Dank sagen.

Für die Überlassung der Krankengeschichten möchte ich Herrn Professor Dr. H. Schwiegk und Herrn Professor Dr. A. Herrmann danken.

Herrn Professor Dr. H. Ludwig danke ich für Überlassung der 4 histologischen Abbildungen.

Herrn Professor Dr. H. Schwiegk danke ich für die Übernahme des Co-Referats.

Lebenslauf

=====

Am 21. April 1942 wurde ich, Horst-Walter Faupel, als 1. Kind des Drogisten Walter Faupel und seiner Ehefrau Marga, geb. Pottbrock, in Paderborn geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule Warburg Neustadt trat ich in das Gymnasium Marianum in Warburg ein, an dem ich nach 9 Jahren im Februar 1961 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1961 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Münster und bestand dort im Sommersemester 1963 die ärztliche Vorprüfung. Das klinische Studium begann ich an der Universität Freiburg/Breisgau. Dann folgte ein Auslandssemester an der Universität Wien und ab Wintersemester 1964/65 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, an der ich mein Medizinstudium am 15. Dezember 1966 mit dem Staatsexamen abschloß.

